



Dahl 食塩感受性ラットの腎における高食塩食摂取による(プロ)レニン受容体発現調節異常

著者	山越 聖子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17365号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00121976

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 Dahl 食塩感受性ラットの腎における高食塩食摂取による(プロ)レニン受容体発現調節異常

.....東北大学大学院医学系研究科.....医科学専攻

.....機能医科学講座.....内部障害学分野

学籍番号 B1MD5127 氏名 山越 聖子

レニン-アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system; RAS)の新たなコンポーネントとして同定された(プロ)レニン受容体 ((pro)renin receptor; (P)RR)は各種の病態でその発現が変化することが報告されている。腎の(P)RR 発現は高食塩食摂取により増加することが報告されているが、その機序や生理的意義については明らかでない。食塩感受性高血圧における (P)RR の役割を解明するため、本研究は Dahl 食塩感受性 (DS)ラットにおける高食塩摂取による(P)RR の腎内発現調節異常およびその機序について検討した。DS ラットに高食塩食 (high salt ; HS, 8% NaCl) もしくは通常食塩食 (normal salt ; NS, 0.6%NaCl)を4週間摂取させ、腎分画と単離ネフロンセグメントの(P)RR 発現をイムノブロット法や免疫染色法を用いて検討した。また、HS 摂取下のDS ラットに angiotensin II 1型受容体 (AT1R)拮抗薬 candesartan (3mg/kg/day)もしくは mineralocorticoid 受容体 (MR)拮抗薬 spironolactone (100mg/kg/day)を経口投与し、腎(P)RR 発現を比較検討した。さらに、NS 摂食下のDS ラットに deoxycorticosterone acetate (DOCA, 50mg/kg/week)を4週間皮下投与し、腎(P)RR 発現を検討した。(P)RR は皮質 (cortex; CO)、髄質外層 (outer medulla; OM)、髄質内層 (inner medulla; IM)で発現し、ネフロンセグメントでは糸球体 (glomeruli; Glm)、近位尿細管 (proximal tubules; PT)、髄質部太い上行脚 (medullary thick ascending limbs; MTAL)、遠位尿細管 (distal tubules; DT)、髄質内層集合管 (inner medullary collecting ducts; IMCD)で発現していた。HS 摂取により(P)RR 発現は CO、PT、DT で増加したが、Glm、MTAL、IMCD では変化しなかった。このHS 摂取による(P)RR 発現増加は、CO では candesartan と spironolactone により有意に抑制されたが、PT では両薬剤により変化しなかった。また、DOCA により(P)RR 発現は DT で特異的に増加した。以上の結果から、DS ラットへのHS 摂取はPT と DT の(P)RR 発現を増加させることが示された。このHS 摂取による(P)RR 発現増加の機序は、PT では AT1R や MR を介さない一方で、DT では MR を介することが示唆された。